

核准日期：2007 年 02 月 08 日

修改日期：2008 年 04 月 10 日

2010 年 09 月 26 日

2011 年 03 月 16 日

2012 年 02 月 13 日

2015 年 10 月 20 日

2016 年 03 月 04 日

2017 年 01 月 18 日

2017 年 04 月 26 日

2018 年 04 月 28 日

2018 年 11 月 30 日

2019 年 03 月 08 日

2019 年 04 月 08 日

2020 年 05 月 15 日

2020 年 10 月 12 日

2022 年 03 月 02 日

2022 年 09 月 13 日

## 盐酸洛哌丁胺胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

### 警告：尖端扭转型室速和猝死

- \* 使用高于推荐剂量的盐酸洛哌丁胺有尖端扭转型室速、心脏骤停和死亡的病例报告。
- \* 盐酸洛哌丁胺胶囊禁止用于小于 2 岁的患儿。胶囊剂型仅适用于成人和 6-17 岁儿童。
- \* 由于严重的心脏不良反应，禁止在成人、2 岁及以上儿童中使用高于推荐剂量的盐酸洛哌丁胺。

### 【药品名称】

通用名称：盐酸洛哌丁胺胶囊

商品名称：易蒙停®

英文名称: Loperamide Hydrochloride Capsules

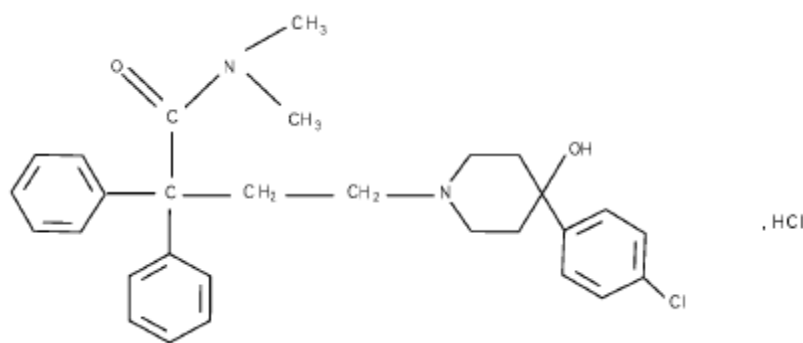
汉语拼音: Yansuan Luopaiding'an Jiaonang

### 【成份】

活性成份: 盐酸洛哌丁胺

化学名称: N, N-二甲基- $\alpha$ ,  $\alpha$ -二苯基-4-(对氯苯基)-4-羟基-1-哌啶丁酰胺盐酸盐

化学结构式:



分子式:  $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$

分子量: 513.51

辅料: 乳糖、玉米淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、明胶空心胶囊。

### 【性状】

本品内容物为白色或类白色粉末。

### 【适应症】

止泻药, 用于控制急、慢性腹泻的症状。

用于回肠造瘘术病人可减少排便量及次数, 增加大便稠硬度。

### 【规格】

2 mg

### 【用法用量】

本品适用于成人和 6-17 岁儿童, 用液体送服。患者应根据需要适当补充液体和电解质。

—急性腹泻: 起始剂量, 成人 2 粒, 儿童 1 粒, 以后每次不成形便后服用 1 粒。

—慢性腹泻: 起始剂量, 成人 2 粒, 儿童 1 粒, 以后可调节每日剂量以维持每日 1~2 次正常大便。一般维持剂量每日 1~6 粒。

—每日最大剂量: 成人不超过 8 粒; 儿童给药剂量与体重相关 (最大剂量 3 粒/20 公斤体重), 每日最大剂量不超过 8 粒。

### 【不良反应】

本节描述的不良反应是指通过全面评价已有的不良事件，其中与使用盐酸洛哌丁胺有合理性相关的不良事件。使用本品导致不良反应的个例报告不能证明其确切的因果关系。临床试验是在不断变化的条件下开展的，所以在临床试验中观察到药物的不良反应频率不能直接与其他药物的不良反应频率相比较，也不能反映在临床实践中的实际频率。

### 临床试验数据

#### 成人和 12 岁及以上儿童

##### 急性腹泻

通过 2755 名受试者(12 岁及以上)参加的本品用于急性腹泻的 26 项临床研究(对照或开放性研究)，对本品进行了安全性评价。使用本品治疗发生率 $\geq 1\%$ 的不良反应列于表 1：

表 1. 本品用于急性腹泻的 26 项临床研究中，发生率 $\geq 1\%$ 的不良反应

系统器官分类 药品不良反应	盐酸洛哌丁胺% (N=2755)
各类神经系统疾病 头痛	1.2
胃肠系统疾病 便秘	2.7
肠胃胀气	1.7
恶心	1.1

上述临床研究(N=2755)中，使用本品治疗发生率 $< 1\%$ 的不良反应列于表 2：

表 2. 本品用于急性腹泻的 26 个临床研究中，发生率 $< 1\%$ 的不良反应

系统器官分类 药品不良反应
神经系统疾病 头晕
胃肠系统疾病 口干 腹痛 呕吐 腹部不适 上腹痛 腹胀
皮肤和皮下组织疾病 皮疹

##### 慢性腹泻

通过 321 名受试者参加的本品用于慢性腹泻的 5 项临床研究(对照或开放性研究)，对本品进行了安全性评价。治疗周期从 1 周到 52 个月。

表 3. 本品用于慢性腹泻的 5 项临床研究中，发生率 $\geq 1\%$ 的不良反应

系统器官分类 药品不良反应	盐酸洛哌丁胺 % (N=321)
神经系统疾病 头晕	1.2
胃肠系统疾病 胃肠胀气	2.8
便秘	2.2
恶心	1.2

上述临床研究(N=321)中，使用本品治疗发生率 $< 1\%$ 的不良反应列于表 4:

表 4. 本品用于慢性腹泻的 5 项临床研究中，发生率 $< 1\%$ 的不良反应

系统器官分类 药品不良反应
神经系统疾病 头痛
胃肠系统疾病 腹痛
口干
腹部不适
消化不良

## 12 岁以下儿童

### 急性腹泻

通过 607 名受试者(年龄从 10 天到 13 岁)参加的使用本品用于急性腹泻的 13 项临床研究(对照和开放性研究)，对本品进行了安全性评价。使用本品治疗发生率 $\geq 1\%$ 的不良反应列于表 5:

表 5. 本品用于 12 岁以下儿童急性腹泻的 13 项临床研究中，发生率 $\geq 1\%$ 的不良反应

系统器官分类 药品不良反应	盐酸洛哌丁胺 % (N=607)
胃肠系统疾病 呕吐	1.2

在 12 岁以下受试者参加的上述临床研究(N=607)中，使用本品治疗发生率 $< 1\%$ 的不良反应列于表 6:

表 6. 本品用于 12 岁以下儿童急性腹泻的 13 个临床研究中，发生率 <1% 的不良反

系统器官分类 药品不良反应
神经系统疾病 嗜睡 头晕 头疼
胃肠系统疾病 恶心 腹痛 便秘
皮肤及皮下组织疾病 皮疹

上市后数据：

上市后使用本品的不良反应列于表 7 中。对不良反应的发生频率规定如下：

很常见：  $\geq 1/10$ ；

常见：  $\geq 1/100, < 1/10$ ；

少见：  $\geq 1/1,000, < 1/100$ ；

罕见：  $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ ；

非常罕见：  $< 1/10,000$ ，包括个别报告。

表 7 中描述的不良反应的分类是基于临床试验或流行病学研究的实际发生率。

表 7: 上市后使用盐酸洛哌丁胺的受试者(成人和儿童)发生的不良反应，基于临床试验或流行病学研究分类

免疫系统疾病 罕见	超敏反应, 过敏反应(包括过敏性休克)和过敏样反应
神经系统疾病 少见 罕见	嗜睡 协调失常、意识水平下降、肌张力亢进、意识丧失、嗜睡和木僵
眼部疾病 罕见	瞳孔缩小
胃肠系统疾病 罕见	肠梗阻(包括麻痹性肠梗阻), 巨结肠 (包括中毒性巨结肠 <sup>a</sup> )
皮肤及皮下组织疾病 罕见	血管性水肿, 大疱性皮疹(包括 Stevens-Johnson 综合征, 中毒性表皮坏死松解症和多形性红斑), 瘙痒, 荨麻疹
肾脏及泌尿器官疾病 罕见	尿潴留
一般疾病和注射部位反应 罕见	疲乏

a: 见【注意事项】

### 【禁忌】

盐酸洛哌丁胺禁用于 2 岁以下的儿童。

禁用于已知对本品过敏者。

本品不应作为以下疾病的主要治疗方法：

- 主要症状为高热和脓血便的急性痢疾
- 急性溃疡性结肠炎
- 沙门菌属、志贺菌属或弯曲杆菌属等侵入性病原体引起的细菌性小肠结肠炎
- 使用广谱抗菌素引起的伪膜性肠炎

一般情况下，由于抑制肠蠕动可能导致肠梗阻、巨结肠和中毒性巨结肠时，不应使用本品。如发生便秘、腹胀和肠梗阻，应立即停用本品。

### 【注意事项】

本品用于腹泻时，仅为对症治疗。在确定病因后，应进行特定治疗。

腹泻患者，尤其是儿童，经常发生水和电解质丢失，补充水和电解质是最重要的治疗措施。未经医生处方且无医护人员监督情况下，本品（盐酸洛哌丁胺）不得用于 2~6 岁儿童。

对于急性腹泻，如服用本品 48 小时后，临床症状无改善，应停用本品，建议咨询医生。

艾滋病患者使用本品治疗腹泻时，如出现腹胀的早期症状，应停止本品的治疗。曾有个别艾滋病患者使用盐酸洛哌丁胺治疗病毒及细菌引起的传染性结肠炎而出现顽固性便秘，导致中毒性巨结肠的风险增加的报告。

虽然尚无本品在肝功能障碍患者体内的药代动力学资料，但由于本品有较高的首过代谢特性，肝功能障碍可能导致药物相对过量，应注意中枢神经系统毒性反应症状。

在阿片成瘾患者中描述了将洛哌丁胺作为阿片类替代药物滥用和误用的情况（参见【药物过量】）。

由于本品的大部分可以代谢，代谢产物和原形药物经粪便排泄，因此肾病患者不需进行剂量调整。

本品治疗腹泻时，可能出现乏力、头晕或困倦的症状。因此在驾驶和操作机器时，应予以注意。

请置于儿童不易拿到处。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

虽然本品无致畸作用和胚胎毒性，但孕妇，尤其是在妊娠的前三个月内的孕妇，仍应权衡利弊使用。

本品可少量分泌于母乳中，因此哺乳期妇女不宜使用本品。

#### 【儿童用药】

腹泻患者，尤其是儿童，经常发生水和电解质丢失，补充水和电解质是最重要的治疗措施，儿童应在医生指导下使用本品。

盐酸洛哌丁胺禁用于2岁以下的儿童。6岁以下的儿童不宜使用盐酸洛哌丁胺的胶囊剂治疗。

#### 【老年用药】

老年患者用药同成人。

#### 【药物相互作用】

临床前研究显示洛哌丁胺为P-糖蛋白底物。洛哌丁胺（单剂量16mg）与奎尼丁或利托那韦（两者均为P-糖蛋白抑制剂）合用时，会导致洛哌丁胺的血浆浓度增加2~3倍。当洛哌丁胺为推荐给药剂量的时，其与P-糖蛋白抑制剂的药代动力学相互作用的临床相关性未知。

洛哌丁胺(单剂量4mg)与伊曲康唑(CYP3A4和P-糖蛋白的抑制剂)合用可导致洛哌丁胺的血浆浓度增加3~4倍。在同样的实验中CYP2C8抑制剂吉非贝齐可导致洛哌丁胺的血浆浓度增加约2倍。与伊曲康唑和吉非贝齐合用可导致洛哌丁胺血浆峰值增加4倍，总血

浆暴露增加 13 倍。通过意识活动测验，如主观嗜睡和数字符号替代测验，认为这些增加不会导致中枢神经系统反应。

洛哌丁胺(单剂量 16mg)与酮康唑(为 CYP3A4 和 P-糖蛋白的抑制剂)合用可导致洛哌丁胺的血浆浓度增加 5 倍。通过瞳孔测量法测验，认为这些增加不会导致药代动力学增加。

洛哌丁胺与口服去氨加压素合用可导致去氨加压素的血浆浓度增加 3 倍，可能是由于胃肠蠕动缓慢引起的。

与洛哌丁胺药理作用相似的药物合用可能会增加洛哌丁胺的效应；与增加胃肠道蠕动的药物合用可能会降低洛哌丁胺的效应。

### **【药物过量】**

在过量时(包括由肝功能障碍导致的相对过量)，可能出现中枢神经系统抑制症状(如：木僵、协调功能紊乱、嗜睡、缩瞳、肌张力过高、呼吸抑制)、尿潴留及肠梗阻。儿童可能对中枢神经系统反应较成人敏感。

在有意过量服用(报告剂量为每日 40 mg 至 792 mg) 盐酸洛哌丁胺的个人中观察到 QT 间期延长、QRS 波增宽和/或严重室性心律失常，包括尖端扭转性室速(见【注意事项】)。死亡事件也有报告。滥用、误用和/或过量使用超大量洛哌丁胺可能会出现 Brugada 综合征。已观察到滥用、误用或故意过量使用大剂量洛哌丁胺的患者在停止使用后出现药物戒断综合征。

如出现上述过量症状，应启动 ECG 监测 QT 间期延长。如出现神经中枢系统反应，可用纳洛酮作为解毒剂。由于本品作用的持续时间长于纳洛酮(1-3 小时)，因此可重复使用纳洛酮，并且应至少监护患者 48 小时以监测可能的中枢神经抑制症状。

### **【药理毒理】**

#### **药理作用**

体外试验和动物试验显示盐酸洛哌丁胺通过减缓肠道运动和影响水和电解质通过肠道而起作用。

洛哌丁胺可与肠壁的阿片受体结合，抑制乙酰胆碱和前列腺素类的释放，从而减少推动性蠕动，增加肠道转运时间。洛哌丁胺可增强肛门括约肌的张力，从而减少大便失禁和便急。

#### **毒理研究**

#### **遗传毒性**

洛哌丁胺 Ames 试验、大肠杆菌 SOS 显色试验、雌性小鼠显性致死试验、小鼠胚胎细胞转化试验结果为阴性。



## 生殖毒性

雌性大鼠经口给予盐酸洛哌丁胺 2.5、10、40mg/kg/天，剂量为 20mg/kg/天（基于体表面积比较，约为人剂量的 11 倍）和更高时对雌性生育力有强烈损害，剂量为 10mg/kg/天（基于体表面积比较，约为人剂量的 5 倍）时未见影响。雄性大鼠经口给予盐酸洛哌丁胺 40mg/kg/天（基于体表面积比较，约为人剂量的 21 倍）对雄性大鼠生育力有损害，剂量为 10mg/kg/天（基于体表面积比较，约为人剂量的 5 倍）时未见影响。

致畸性试验中，大鼠经口给予盐酸洛哌丁胺2.5、10、40mg/kg/天（基于体表面积比较，高剂量相当于人剂量的5倍），兔经口给予盐酸洛哌丁胺5、20、40mg/kg/天（基于体表面积比较，高剂量相当于人剂量的43倍），未见生育力受损和胎仔损害。

大鼠围产期毒性试验中，大鼠经口给予盐酸洛哌丁胺 40mg/kg/天剂量时对子代生长和存活有损害。

## 致癌性

大鼠18个月致癌性试验中，大鼠经口给予盐酸洛哌丁胺剂量达40mg/kg/天（基于体表面积计算，相当于人最大推荐剂量16mg /天的21倍），未见致癌性。

## 依赖性

盐酸哌洛丁胺对动物经肠道外给药，可产生身体依赖、对阿片类物质的交叉耐受，以及  $\mu$ -阿片受体激动剂的所有其他药理学作用。

## 【药代动力学】

吸收：洛哌丁胺大部分被肠壁吸收，但由于明显的首过效应，生物利用度仅约为 0.3%。不同剂型的盐酸洛哌丁胺(硬胶囊，软胶囊，有或无包衣的片剂，咀嚼片，口崩片，口服液)其吸收的速度和程度是生物等效的。

分布：研究在大鼠身上的分布显示与肠壁有高亲和力，易与纵肌层的受体结合。洛哌丁胺与血浆蛋白(主要是白蛋白)的结合率为 95%。临床前研究数据显示洛哌丁胺为 P-糖蛋白底物。

代谢：洛哌丁胺几乎全部被肝脏摄取，通过胆汁代谢、结合和排泄。洛哌丁胺的主要代谢途径是通过氧化的 N-去甲基作用，并且主要通过细胞色素氧化酶 CYP3A4 和 CYP2C8 调节。由于非常强的首过效应，血浆中的药物原型浓度非常低。

排泄：洛哌丁胺在人体的消除半衰期为 11（9-14）小时。药物原型及代谢产物主要通过粪便排泄。

儿科人群：未在儿科人群中开展药代动力学研究，预计儿童与成人有相似的药代动力学特性和相似的药物相互作用特性。

**【贮藏】**

密封，在干燥处保存。

**【包装】**

铝塑水泡板包装：6 粒/板/盒，2×6 粒/板/盒，20 粒/板/盒。

**【有效期】**

36 个月

**【执行标准】**

《中国药典》2020 年版二部和药品补充申请批准通知书（通知书编号：2022B04029）

**【批准文号】**

国药准字 H10910085

**【药品上市许可持有人】**

名称：西安杨森制药有限公司

注册地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号，陕西省西安市高新区高新五路 4 号汇诚国际 17F

**【生产企业】**

企业名称：西安杨森制药有限公司

生产地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

邮政编码：710304

电 话：400 888 9988

传 真：(029) 82576616

网 址：<http://www.xian-janssen.com.cn>

**\*\*\*END OF DOCUMENT\*\*\***